

Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 26122014

Lægemidlets navn:

Kontaktperson:

Navn: Klaus Brasso

Institution: Urologisk afdeling D, Rigshospitalet

Stilling: Overlæge, PhD.

Adresse: Blegdamsvej 3, 2100 København Ø

Telefonnummer: 35 45 04 38

E-mailadresse: klaus.brasso@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Nærværende mini-MTV'en er udarbejdet af Klaus Brasso, overlæge, PhD. Urologisk afdeling, Rigshospitalet på vegne af Dansk Prostatacancer Gruppe (DAPROCA)

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Mini-MTV'en har før fremsendelse til KRIS været diskuteret blandt medlemmerne af DAPROCA. Den fremsendte MiniMTV afspejler gruppens indstilling.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

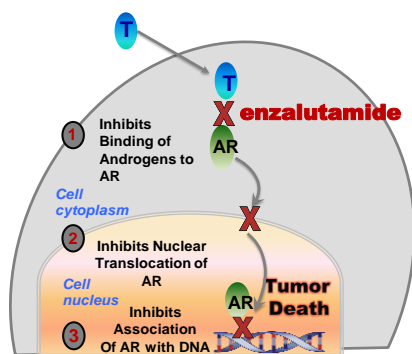
Enzalutamid anvendes aktuelt til behandling af mænd med metastatisk prostatacancer i progression trods kastrationsbaseret behandling efter kemoterapi (postkemo mCRPC). Nærværende ansøgning dækker anvendelse af Enzalutamid til behandling af mænd med mCRPC før kemoterapi. Produktresumé samt Enzalutamide Assesment report fra European Medicines Agency (EMA) er vedlagt som henholdsvis bilag 1 og bilag 2

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Enzalutamid til mCRPC før kemoterapi vil anslået kunne blive et relevant tilbud for mellem 800 og 1200 nye patienter årligt på landsplan. Antallet vil afhænge blandt andet af omfanget af behandling med andre lægemidler godkendt på samme indikation (abiraterone og alfaradin) samt eventuel anvendelse af andre eksperimentelle behandlinger til samme patientkategori (Prostvac, ARN509 med flere).

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Enzalutamid er et nyt 2. generations antiandrogen. Enzalutamid er i dag er godkendt og anvendes til behandling af patienter med mCRCP efter kemoterapi. Enzalutamid er en potent hæmmer af androgenreceptorsignalering. Enzalutamid er mere potent end tidligere anvendte antiandrogener, idet enzalutamid blokerer flere trin i androgenreceptorsignaleringsystemet inde i tumorcellen. Enzalutamid fungerer som en kompetitiv hæmmer af androgenets binding til androgenreceptoren, samtidig hæmmes den nukleære translokation af receptor-ligand-komplekset og bindingen af komplekset til DNA-strengen. Enzalutamid har – i modsætning til andre antiandrogener - ingen påvist androgenreceptor agonistisk effekt.



Behandling med enzalutamid har i et randomiseret fase 3 studie (AFFIRM) vist en signifikant forskel i medianoverlevelse på 4,8 måneder sammenlignet med placebo hos patienter med progredierende mCRPC efter 1 eller 2 kemoterapibehandlinger, heraf mindst én med docetaxel (Scher *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97)

Enzalutamid anvendt postkemo har overlappende indikation med abiraterone og cabazitaxel, som begge har vist en signifikant overlevelsesgevinst på henholdsvis 4,6 måneder og 2,4 måneder

sammenlignet med placebo hos patienter med mCRCP.

(Fizazi K *et al.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncology* 2012;13(10): 983-992; de Bono JS *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54).

Den anbefalede dosering er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én daglig oral enkeltdosis. Samtidig prednisonbehandling er ikke påkrævet.

Enzalutamid er undersøgt til prækemo mCRPC i PREVAIL studiet, der randomiserede 1717 patienter i forholdet 1:1 til henholdsvis enzalutamid 160 mg dagligt (N=872) eller placebo (N=845). Undersøgelsens 2 primære end-points var henholdsvis overlevelse og progressionsfri overlevelse vurderet radiografisk (RESIST-kriterier)

Begge undersøgelsens primære end-points faldt ud med signifikant forskel til fordel for aktiv behandling

Overlevelse, HR = 0,71, p < 0,001. Mediant 32,4 versus 30,2 måneder

Tid til radiografisk progression HR = 0,19, p < 0,001. Mediant ikke nået / 3,9 måneder.

Prevail studiet viste på alle sekundære end-points; tid til påbegyndelse af kemo-terapi, tid til fald i livskvalitet, tid til første skelet-relaterede hændelse, tid til PSA progression, samt PSA reduktion hhv. > 50% og > 90% fald, signifikante forskelle til fordel for aktiv behandling.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der blev foretaget en søgning på igangværende MTV-projekter i HTA database, MedNytt, EuroScan Database samt NICE UK database. Desuden blev søgt i MEDLINE (PubMed) for 2012-2014 for kliniske undersøgelser med enzalutamid. Igangværende kliniske studier blev søgt i clinicaltrials.gov (søgeterm enzalutamide).

Fase 1/ 2 undersøgelser – én publikation

Scher et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437-46.

Fase 3 undersøgelser – to publikationer

Der foreligger 2 randomiserede studier med anvendelse af enzalutamid hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer henholdsvis før og efter kemoterapi.

AFFIRM studiet inkluderede 1199 patienter med post-kemo mCRCP (serum testosteron < 2nmol/L,) PSA-koncentration ≥ 2 $\mu\text{g/L}$ (2 ng/mL)) randomiseret 2:1 til enten enzalutamid oralt i en dosis på 160 mg én gang dagligt (800 patienter) eller placebo (399 patienter).

Scher et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.

PREVAIL studiet inkluderede 1717 patienter med præ-kemo mCRPC randomiseret 1:1 til enten enzalutamid 160 mg dagligt eller placebo. Patienter med viserale metastaser (lever/lunge) samt patienter med NYHA klasse I og II blev inkluderet.

Beer et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.

Igangværende kliniske studier

Der er mere end 10 igangværende kliniske studier. Relevante studier beskrives under pkt.12

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensniveauet for den kliniske effekt og sikkerhed af enzalutamide er 1b i.h.t. "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations".

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Resultaterne fra PREVAIL studiet kan overføres direkte til den tilsvarende danske patientpopulation med mCRCP præ-kemo. Behandlingen ønskes derfor indført som yderligere behandlingstilbud til patienter med mCRCP før kemoterapi. Patienter med mCRCP i det refererede studie har en alvorlig sygdom med forventet relativt kort overlevelse, men er ofte i en stand, hvor yderligere behandling er relevant, og samtidig vil det for mange være ønskeligt at udskyde tiden til mere bivirkningsfyldt kemoterapeutisk behandling. Der er i retningslinjerne fra DAPROCA allerede taget højde for indførelsen af enzalutamid til behandling af patienter med mCRCP prækemo. Retningslinjerne vil blive opdateret efteråret 2014, og er tilgængelige på www.ducg.dk

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Inklusionskriterier;

Prevail studiet inkluderede patienter med histologisk verificeret prostatacancer, patienterne skulle være kastrationsresistente (serum-testosteron $<1,73$ nmmol/l), med dokumenteret progression enten i form af stigende PSA og/eller radiografisk progression. Patienterne måtte have været behandlet med andre antiandrogener før inklusion, og skulle forblive i kastratniveau under studieperioden. Patienter med parenkymatøse metastaser kunne indgå.

Eksklusionkriterier;

Patienter med tidligere krampetilfælde eller tilstande, der kan disponere hertil kunne ikke indgå.
Patienter med tidligere behandlet med ketoconazol, abiraterone eller kemoterapi.
Patienter med ECOG score ≥ 2 , eller smerter, Brief Pain Inventory Short Form > 3 .
Inkompenseret hjertesygdom, NYHA score ≥ 3

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

Primære end-points

Overlevelse, HR = 0,71, $p < 0,001$. Mediant 32,4 versus 30,2 måneder
Tid til radiografisk progression HR = 0,19, $p < 0,001$. Mediant ikke nået / 3,9 måneder.

Sekundære end-points

<p>Median tid til kemoterapi, HR = 0,35, p < 0,001, 28 versus 10,8 måneder</p> <p>Median tid til fald i livskvalitet, HR = 0,63, p < 0,001, 11,3 versus 2,8 måneder</p> <p>Median tid til sketeltrelateret hændelse, HR = 0,72, p < 0,001, 31,1 versus 31,3 måneder</p> <p>Median tid til PSA progression, HR = 0,17, p < 0,001 11,2 versus 2,8 måneder</p> <p>PSA fald > 50%; 78% versus 3%</p> <p>PSA fald > 90%; 47% versus 1%</p> <p>Blandt patienter med viserale metastaser sås</p> <p>Objektivt respons; 59% versus 5%</p> <p>Komplet respons; 20% versus 1%</p> <p>Partielt respons; 39% versus 4%</p>
<p>11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?</p> <p>I fase 3 undersøgelsen (AFFIRM) var medianbehandlingstiden hos patienter behandlet med enzalutamid mere end dobbelt så lang som hos patienter behandlet med placebo (8,3 måneder vs. 3,0 måneder). Trods dette havde enzalutamidgruppen en lavere incidens af bivirkninger grad ≥ 3 end placebogruppen (45,3 % vs. 53,1%). Tid til første grad ≥ 3 bivirkning blev forlænget med 8,4 måneder for enzalutamidgruppen sammenlignet med placebo (12,6 måneder vs. 4,2 måneder). Følgende bivirkninger forekom hos $\geq 10\%$ af patienterne behandlet med enzalutamid og var hyppigere end i placebogruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Træthed 34% vs. 29% i placebogruppen - Diarré 21 % vs. 18% i placebogruppen - Hedefure 20% vs. 10 i placebogruppen - Muskuloskeletale smerter 14% vs. 10% i placebogruppen - Hovedpine 12% vs. 6% i placebogruppen <p>Krampeanfald forekom hos 0,8% af patienterne behandlet med enzalutamid. Dosis ser ud til at være en væsentlig indikator for risikoen for krampeanfald, som afspejlet i prækliniske data og data fra et dosisoptrappingsstudie. Mekanismen, hvormed enzalutamid kan sænke krampetærsklen, kendes ikke, men der er måske en forbindelse til de data fra <i>in vitro</i>-studier, der viser, at enzalutamid og dets aktive metabolit bindes til og kan hæmme aktiviteten af den GABA-styrede chloridkanal.</p> <p>Der var ingen forskel i kardielle bivirkninger (6% vs. 8% for placebo) eller leverbiokemi (1% vs. 2% for placebo).</p> <p>Oversigt over bivirkninger findes i produktresumé, tabel 1.</p>
<p>12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?</p> <p>Enzalutamid undersøges aktuelt i en række kliniske forsøg heriblandt skal nævnes:</p> <p>TERRAIN: Fase 2 studie: enzalutamid vs. bicalutamid på patienter med mCRCP med progression efter førstelinie androgen deprivationsbehandling. Primært effektmål: progressionsfri overlevelse. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01288911). Studiet gennemføres med inddragelse af dansk datamateriale.</p> <p>STRIVE: Fase 2 studie: enzalutamid vs. bicalutamid på patienter med prostata cancer (CRCP) med progression efter førstelinie androgen deprivationsbehandling. Primært effektmål:</p>

progressionsfri overlevelse (radiologisk eller biokemisk) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01664923).

Monoterapi: Fase 2 studie: Klinisk effekt og sikkerhed af enzalutamide på hormon-naive patienter. Primært effektmål: PSA fald $\geq 80\%$ efter 25 ugers behandling (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01302041). Afsluttet og publiceret. Studiet gennemført med inddragelse af dansk datamateriale.

Neoadjuvans: Enzalutamid som neoadjuvant terapi hos patienter med lokaliseret prostatacancer, før prostatektomi, som ikke har modtaget endokrinbehandling. Primært effektmål: patologisk komplet respons. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01547299).

Enzalutamid som adjuverende behandling hos højrisikopatienter, pT3/T4, eller Gleason score > 8, eller preoperativ PSA > 20, eller >35% biokemisk recidivrisiko, efter radikal prostatektomi. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01927627)

Enzalutamid som endokrin behandling i forbindelse med kurativt intenderet strålebehandling. Fase 2 studie, (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02028988)

PROSPER: Enzalutamid versus placebo til patienter med kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer. Randomiseret multicenter fase 3 studie med dansk deltagelse (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02003924)

Enzalutamide + Docetaxel, Fase 1 sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos patienter med avanceret prostatacancer (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01565928).

Enzalutamid + Abiraterone til patienter med mCRPC i fase 2 studie. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01650194)

Enzalutamid + standard endokrin behandling (STREAM) i forbindelse med salvage strålebehandling efter radikal prostatektomi (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02057939)

LHRH behandling kombineret med enten bicalutamid eller enzalutamid hos patienter med metastatisk ikke kastrationsresistent prostatacancer, fase 2. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02058706)

Enzalutamid hos kvinder med inkurabel brystcancer, Fase 1 sikkerhedsstudie. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01597193).

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?
Nej. Der er tale om et effektivt behandlingstilbud til patienter med en progredierende kræftsygdom, der med relativt få bivirkninger forlænger overlevelsen og udsætter såvel tid til progression – klinisk og radiografisk - som tid til iværksættelse af kemoterapi.
Enzalutamid anvendt præ-kemo har i et vist omfang overlappende indikation med abiraterone. Abiraterone er tidligere godkendt på indikation mCRPC prækemo. Der er i dag ikke studier, der har klarlagt den optimale sekvens af behandlinger før kemoterapi.
Behandling med enzalutamid kræver i modsætning til abiraterone ikke samtidig behandling med prednison. Bivirkningsprofilen giver ikke anledning til etiske overvejelser eller afvejning af effekt i forhold til bivirkninger.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?
Patienter med mCRPC er præget af deres alvorlige sygdom. Deres livskvalitet er forringet på grund af deres metastaserende og progredierende lidelse samt evt. behandlingsrelaterede morbiditet.
I PREVAIL studiet blev livskvaliteten undersøgt med brug af Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate (FACT-P) spørgeskema. Patienter behandlet med enzalutamid havde en signifikant længere tid til tab i livskvalitet (et fald på 10 point eller mere) 11,3 måneder mod 5,6 måneder i placebogruppen, HR = 0,63, p < 0,001.
Der er ikke i studiet oplysninger om sociale eller beskæftigelsesmæssige situation.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Anvendelse af enzalutamid prækemo kræver ikke ekstra monitorering eller medicinering af patienten. Frekvensen af kontrolbesøg og omfanget af nødvendige billeddiagnostiske undersøgelser til at vurdere behandlingseffekt og progression må derfor antages at være i samme størrelsesorden som den mCRPC patienter allerede tilbydes og har behov for.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej, hovedparten af disse patienter vil kunne behandles ambulant uden yderligere behov for fysiske rammer. Lægemidlet er i tabletform og kræver ingen forholdsregler i forbindelse med indtag.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Enzalutamid anvendt til patienter med mCRPC før kemoterapi er et nyt behandlingstilbud, som vil kunne forlænge overlevelsen for patienter med mCRPC og udsætte tiden til progression og

<p>iværksættelse af kemoterapi. Dette vil per se betyde en ekstra belastning for afdelingen. Den ekstra monitorering eller blodprøvekontroller af patienten, antages dog ikke at ville belaste de behandlende afdelinger meget, da mCRCP patienterne under alle omstændigheder følges med hyppige kliniske og biokemiske kontroller.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p>
<p>En længere overlevelse og senere iværksættelse af yderligere terapi, her primært kemoterapi blandt patienter med mCRCP må forventes også at betyde behov for ekstra ydelser af andre parakliniske specialer, som klinisk kemi, røntgen og nuklearmedicin etc.</p>
<p>19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?</p>
<p>Patienter med mCRCP før kemoterapi vil for flertallets vedkommende være præget af såvel sygdom som behandlingsrelateret morbiditet og vil derfor være tilknyttet afdelinger med urologisk speciallægeeksperise. Hoverparten af patienternes kontakter vil derfor fortsat være i hospitalsregi, og der er ingen grund til at antage, at behandling med enzalutamid f. eks. vil lægge yderligere belastning på den primær sundhedssektor</p>

Spørgsmål 20-24: Økonomi

<p>20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?</p>
<p>Enzalutamid administreres i form af tabletter, der er intet behov for nyt apparatur eller ombygninger. Enzalutamid er en endokrinbehandling som urologiske afdelinger har stor rutine i at administrere. Der kan være et begrænset behov for en undervisning af involveret personale, da der er tale om en behandling med ny virkningsmekanisme, og bivirknings- og interaktionsprofil. Enzalutamid er dog allerede indarbejdet på de fleste urologiske afdelinger allerede dels i forbindelse med behandling af patienter postkemo, dels i forbindelse med de relevante afdelingers deltagelse i kliniske forsøg.</p>
<p>21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?</p>
<p>Patienter med mCRCP følges allerede i urologisk regi med tæt kontrol. Patienter som behandles med enzalutamid behøver ikke ekstra monitorering eller blodprøvekontrol, men vil kunne håndteres inden for de samme rammer som patienter, der i dag ikke modtager enzalutamid. Introduktion af enzalutamidbehandling vil derfor kun øge behovet for ambulante kontroller i den udstrækning patienterne lever længere.</p>
<p>22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?</p>
<p>Medicinudgiften til 28 dages behandling med 40 mg x 4 dagligt (112 tabletter) er 25.806,68 kroner (AIP). Amgros prisen for 28 dages behandling er 19.400 kr. Regnes der med en behandlingstid på 15 vil den totale medicinudgift per patient være ca. 387.000 kroner. Den reelle udgift vil dog være mindre, da disse patienter alternativt ville have modtaget andre behandlinger.</p>

Hertil skal adderes personaleudgifter (læge, sygeplejerske, sekretær), evt. CT skanninger og knogleskintigrafier, blodprøver etc. til monitorering af patienterne i behandling med enzalutamid. Der er ingen grund til at antage, at indførelsen af behandling med enzalutamid vil ændre på behovet for indlæggelser.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Indførelse af behandling med enzalutamid bedømmes ikke at være forbundet med besparelser for andre sygehuse eller primærsektoren

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er usikkerhed om såvel antal patienter som langtidskonsekvenserne,

Antallet af potentielle kandidater er skønnet ud fra en antagelse om, at alle patienter, der dør af prostatacancer har haft mCRPC, langt hovedparten af disse patienter vil formentligt kunne tilbydes behandling med Enzalutamid, da præparatet har få bivirkninger og kontraindikationer for anvendelsen er begrænsede.

- Konsekvenserne på længere sigt er vanskeligere at belyse, fra PREVAIL studiet vides at hovedparten af de patienter, der progredierer efter enzalutamid fortsætter i enten kemoterapi eller anden endokrin behandling.
- Nye behandlingstilbud herunder vacciner og radioaktive knoglesøgende præparater er under udvikling eller på vej til godkendelse, hvorfor behandlingsalgoritmer, sekvenser og patientantal løbende vil ændres.
- Forholdet mellem Enzalutamid og alternativet Abiraterone prækemo kendes ikke og de 2 præparater er ikke sammenlignet direkte.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations” fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford)¹
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>

¹ Se appendiks 2 ”Evidensniveauer”